

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



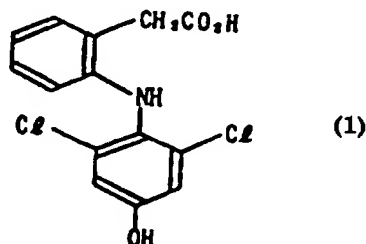
(51) 国際特許分類 A61K 31/195	A1	(11) 国際公開番号 WO97/09977  (43) 国際公開日 1997年3月20日(20.03.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02583  (22) 国際出願日 1996年9月11日(11.09.96)  (30) 優先権データ 特願平7/235142 1995年9月13日(13.09.95)  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ヤクルト本社 (KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA)[JP/JP] 〒105 東京都港区東新橋1丁目1番19号 Tokyo, (JP)  (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 山崎 竜太(YAMAZAKI, Ryuta)[JP/JP] 松崎 健(MATSUZAKI, Takeshi)[JP/JP] 橋本 秀介(HASHIMOTO, Shusuke)[JP/JP] 横倉 輝男(YOKOKURA, Teruo)[JP/JP] 〒105 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社 ヤクルト本社内 Tokyo, (JP)	(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)  (81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: SPECIFIC CYCLOOXYGENASE 2 INHIBITOR AND ANTI-INFLAMMATORY AGENT

(54) 発明の名称 シクロオキシゲナーゼ-2特異的阻害剤及び抗炎症剤

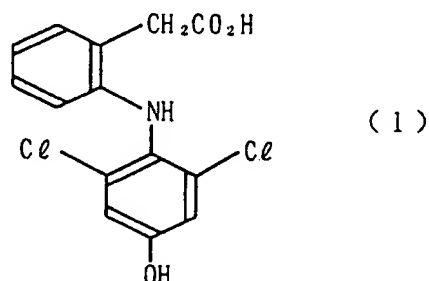
(57) Abstract

A specific cyclooxygenase 2 inhibitor which comprises as the active ingredient 2-(2,6-dichloro-4-hydroxyanilino)-phenylacetic acid represented by formula (1) or its salt, and an anti-inflammatory agent containing the same. The compound inhibits not the cyclooxygenase 1 activity but cyclooxygenase 2 specifically. Thus it scarcely causes any gastrointestinal disorders as the side effect. Further, it is a safe compound having a low toxicity.



(57) 要約

本発明は、次の一般式(1)



で表わされる 2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸  
又はその塩を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤及びこれを  
含有する抗炎症剤に関する。この化合物は、シクロオキシゲナーゼ-1 活性を阻  
害せず、シクロオキシゲナーゼ-2 を特異的に阻害する。このため胃腸障害とい  
う副作用を起こすことが少ない。更に毒性が低く、安全である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BB	バハマ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BE	ベルギー	GH	ガーナ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナファソ	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア	TD	チャド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	UA	ウクライナ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BS	バハマ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CC	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	LI	大韓民国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	LK	スリランカ	PT	ポルトガル	VN	ベトナム
DE	ドイツ			RO	ルーマニア	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク						

## 明 細 書

## シクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤及び抗炎症剤

技術分野

本発明はシクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤及び抗炎症剤に関する。

背景技術

シクロオキシゲナーゼは、細胞膜のリン脂質からホスホリパーゼA<sub>2</sub>により遊離したアラキドン酸に2分子の酸素を添加し、プロスタグランジンG<sub>2</sub>を合成する酵素で、プロスタグランジンE<sub>2</sub>やトロンボキサンB<sub>2</sub>などのプロスタグランジン類合成系における律速酵素である。1971年にVaneが、アスピリンやインドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症薬はシクロオキシゲナーゼ活性を阻害し、プロスタグランジンE<sub>2</sub>の産生を抑制することにより抗炎症作用を発現することを報告して以来、多くの非ステロイド性抗炎症薬が製薬企業により開発されてきた。しかし、ほとんどの非ステロイド性抗炎症薬は、炎症部位のプロスタグランジンE<sub>2</sub>以外に、消化管において粘膜保護作用を有するプロスタグランジンE<sub>2</sub>の産生をも抑制することから、胃腸障害作用を有し、この副作用が臨床上問題となっている。

近年、シクロオキシゲナーゼに亜型酵素が存在することが報告されている。従来より知られているシクロオキシゲナーゼ-1は胃粘膜、精囊腺、血小板等の細胞において常に発現しており、生体の恒常性維持に関与していると考えられている。これに対して、新しく発見されたシクロオキシゲナーゼ-2は、マクロファージや滑膜細胞等の炎症に関与する細胞をサイトカイン等により刺激すると誘導されることから、炎症反応に深く関与すると考えられている。現在臨床で使用されている非ステロイド性抗炎症薬は、シクロオキシゲナーゼ-2以外にシクロオキシゲナーゼ-1活性をも阻害することによって、抗炎症作用と同時に胃腸障害を誘発すると考えられている。

そこで、新規抗炎症剤としてシクロオキシゲナーゼ-2 活性を特異的に阻害す

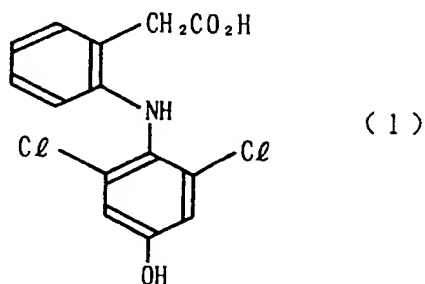
る薬剤の開発が期待されている。

従って、本発明は、シクロオキシゲナーゼ-2 活性を特異的に阻害する作用を示す薬剤及び胃腸障害作用の弱い抗炎症剤を提供することを目的とする。

### 発明の開示

かかる実情において、本発明者らは鋭意検討を行った結果、2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩が胃粘膜等において産生するプロスタグランジンE<sub>2</sub>を合成するシクロオキシゲナーゼ-1 活性を阻害せず、炎症部位において産生するプロスタグランジンE<sub>2</sub>を合成するシクロオキシゲナーゼ-2 を特異的に阻害すること、従って、これを用いれば、胃腸障害の少ない優れた抗炎症剤になることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次の一般式(1)



で表わされる2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤を提供するものである。

また、本発明は上記一般式(1)で表わされる2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩を有効成分とする抗炎症剤を提供するものである。

また、本発明は上記一般式(1)で表わされる2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩及び薬学的に許容される担体を含むシクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤組成物を提供するものである。

また、本発明は上記一般式(1)で表わされる2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩及び薬学的に許容される担体を含

有する抗炎症剤組成物を提供するものである。

また、本発明はシクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤を製造するための上記一般式(1)で表わされる2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩の使用を提供するものである。

また、本発明は抗炎症剤を製造するための上記一般式(1)で表わされる2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩の使用を提供するものである。

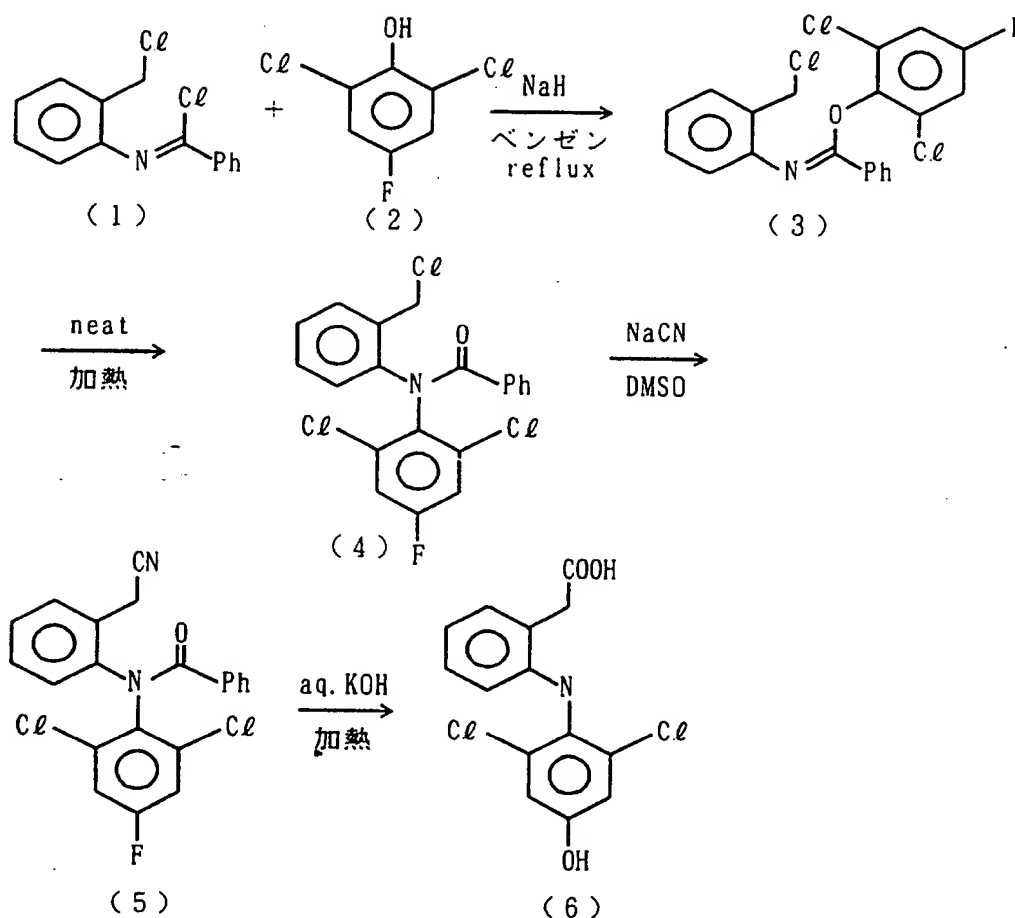
また、本発明は、上記一般式(1)で表わされる2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とするシクロオキシゲナーゼ-2に起因する疾患の治療方法を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(1)で表わされる2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とする炎症の治療方法を提供するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤に用いられる一般式(1)で表わされる2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸(以下、4'-ヒドロキシジクロフェナクと略す)は、ジクロフェナクの主血中代謝産物として知られているが、当該化合物(1)が抗炎症作用を有することは全く知られていない。

4'-ヒドロキシジクロフェナクの製造法としては、公知の方法を用いることができ、例えば下記の工程をとることにより効率良く製造できる。



すなわち、市販の2-アミノベンジルアルコールを計算量の塩化ベンゾイルを用いてN-アシル化してベンゾアミド体とし、次いで塩化チオニル中で煮沸還流することで塩化イミドイル(1)を得る。これに市販の2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノール(2)を反応させイミデート体(3)へ変換する。この化合物を溶媒を用いることなく加熱(250℃, 30分間, チャプマン転移)し、転移生成体(4)を得る。この化合物(4)を常法に従いシアン化物(5)へ導き、次いで濃アルカリで加水分解し、中和後ODSカラムクロマトグラフ法により単離精製する。

4'-ヒドロキシジクロフェナクの塩としては、アルカリ金属塩、特にナトリウム塩が好ましい。

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2特異的阻害剤又は抗炎症剤は、特に制限さ

れないが、例えば慢性関節リウマチ等の各種炎症を持つ患者に使用するのが好ましい。

本発明のシクロオキシゲナーゼ 2 特異的阻害剤又は抗炎症剤を患者に投与する場合、好ましい投与量は、患者の年齢、症状等により異なるが、通常、成人一人一日当たり、有効成分として 20～200mg を 1～数回に分けて投与するのが好ましい。投与経路としては、特に制限されず、例えば経口投与、注射による投与、直腸投与等が挙げられる。

本発明のシクロオキシゲナーゼ 2 特異的阻害剤及び抗炎症剤は、上記 4'-ヒドロキシジクロフェナク又はその塩を有効成分として含有するが、それ以外に通常の医薬組成物に用いられている剤型化のための任意成分を任意の配合量で含有することができる。この様な任意成分としては、賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤等を例示できる。

また、経口投与用の剤型としては例えば散剤、顆粒剤、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、アンプル剤等が、注射剤としては皮下、筋肉又は静脈注射剤が挙げられる。

### 実施例

次に本発明を実施例を挙げて更に具体的に説明するが、これらは単に例示であって本発明を制限するものではない。

#### 実施例 1 (シクロオキシゲナーゼ特異的阻害作用)

4'-ヒドロキシジクロフェナク、ジクロフェナク又はインドメタシン溶液 2  $\mu$ l (DMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解, 最終濃度 0.01～100  $\mu$ M) に、1mM エピネフリン、2mM フェノール、200  $\mu$ g/ml のヒツジ精囊腺ミクロソーム (シクロオキシゲナーゼ 1) 又は 5 units のシクロオキシゲナーゼ 2 を含む 50mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 8.0) 100  $\mu$ l を添加し、37℃ で 5 分間ブレインキュベートした。インキュベート後、5mM アラキドン酸溶液 (エタノールに溶解) を 2  $\mu$ l 添加 (最終濃度 100  $\mu$ M) して、更に 5 分間インキュベートした。5 分間のインキュベート後に、22mM 塩化第 1 鉄溶液を 10  $\mu$ l 添加し、0℃ にして反応を停止した。反応停止後、10000  $\times$  g、5

分間遠心し、その上清のプロスタグランジンE<sub>2</sub>量を酵素免疫測定法によって測定した。被験薬のシクロオキシゲナーゼ阻害作用は、上記の操作を2回繰り返して得たプロスタグランジンE<sub>2</sub>産生量の平均値と、被験薬の代わりにDMSOを用いて同様の処理を行った場合のプロスタグランジンE<sub>2</sub>産生量から算出した。各種濃度におけるシクロオキシゲナーゼ-1及び2の阻害率を表1及び表2に示す。

表 1

シクロオキシゲナーゼ-1 阻害率 (%)					
	0.01	0.1	1	10	100( $\mu$ M)
4'-ヒドロキシジクロフェナク	0	0	13	3	15
インドメタシン	15	30	40	55	85
ジクロフェナク	25	25	38	57	87

表 2

シクロオキシゲナーゼ-2 阻害率 (%)					
	0.01	0.1	1	10	100( $\mu$ M)
4'-ヒドロキシジクロフェナク	21	18	22	82	90
インドメタシン	25	28	50	88	90
ジクロフェナク	20	40	80	88	90

表1及び表2からインドメタシン及びジクロフェナクにシクロオキシゲナーゼ-1及びシクロオキシゲナーゼ-2阻害作用が認められる。一方、4'-ヒドロキシジクロフェナクにはシクロオキシゲナーゼ-1阻害作用は認められず、シクロオキシゲナーゼ-2活性に対する阻害作用のみが認められる。

実施例2 (ヒト滑膜細胞のIL-1 $\beta$ 刺激プロスタグランジンE<sub>2</sub>産生に及ぼす4'-ヒドロキシジクロフェナク的作用)

慢性関節リウマチ患者より得た滑膜組織をシャーレに入れ、切断、細切し、0.2%コラゲナーゼ溶液を添加し、5%CO<sub>2</sub>、37℃条件下で2時間放置した。更に0.25%トリプシン溶液を同量添加して2時間放置した。単離した細胞を回収し、遠心(170×g, 10分間)して上清を除去後、培



地 (DMEM (ダルベッコ改変最少必須培地) に 10% FCS (ウシ胎児血清), 2mM L-グルタミン, 100 U/ml ペニシリン, 100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン, 25 ng/ml ファンギゾン を添加) を添加して 1 回洗浄した。細胞を培地に浮遊してシャーレに分注し、5% CO<sub>2</sub>、37°C 条件下で培養した。シャーレの底に付着した細胞を滑膜細胞とした。ヒト滑膜細胞  $1 \times 10^5$  cells/ml を 24 穴プレートに 1 ml ずつ分注して 5% CO<sub>2</sub>、37°C 条件下で培養し、ウェルのほぼ全面を覆うほどに細胞が増殖した後、培地を 1% FCS 含有 SFM-101 培地 (日水製薬社製) に交換した。指定のウェルに 4'-ヒドロキシジクロフェナク、インドメタシン又はジクロフェナク溶液 5  $\mu$ l (最終濃度 0.001~1.00  $\mu$ M) を添加し、更に IL-1 $\beta$  溶液 10  $\mu$ l (最終濃度 200 pg/ml)、アラキドン酸溶液 10  $\mu$ l (最終濃度 10  $\mu$ M) を添加して 22 時間、5% CO<sub>2</sub>、37°C 条件下で培養した。培養後、上清を採取してメンブランフィルター (孔径 0.22  $\mu$ m, MILLIPORE) を用いて濾過し、濾液中のプロスタグランジン E<sub>2</sub> 量を酵素免疫測定法によって測定した。ヒト滑膜細胞のプロスタグランジン E<sub>2</sub> 産生に対する被験薬の効果は、上記の操作を 3 回繰り返して得たプロスタグランジン E<sub>2</sub> 産生量の平均値と、被験薬の代りに DMSO を用いて同様の処理を行った場合のプロスタグランジン E<sub>2</sub> 産生量から産出した。結果を表 3 に示す。

表 3

プロスタグランジン E <sub>2</sub> 抑制率 (%)						
	0.001	0.01	0.1	1	10	100 ( $\mu$ M)
4'-ヒドロキシジクロフェナク	-3	0	35	100	100	100
インドメタシン	-3	5	62	100	100	100
ジクロフェナク	14	61	99	100	100	100

表 3 の結果から 4'-ヒドロキシジクロフェナクのプロスタグランジン E<sub>2</sub> 抑制作用は、インドメタシンとほぼ同程度である。滑膜細胞などの炎症関連細胞では IL-1 $\beta$  で刺激することによりシクロオキシゲナーゼ-1 の発現に影響することなくシクロオキシゲナーゼ-2 の発現が誘導されることが報告されており、

4'-ヒドロキシジクロフェナクは細胞レベルの試験においてもシクロオキシゲナーゼ-2を阻害すると考えられる。

参考例（血小板のトロンボキサンB<sub>2</sub> 産生に及ぼす4'-ヒドロキシジクロフェナクの作用）

ネンブータル麻酔下、ウサギから心臓採血によって得た新鮮な血液（血液9容量にACD（クエン酸デキストロース）；65mMクエン酸，85mMクエン酸ナトリウム二水和物，110mMグルコースを1容量添加）を200×g、10分間遠心し、上清を分取した。その上清を700×g、10分間遠心し、沈殿した血小板を等張トリス-塩酸緩衝液（50mMトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン，150mM NaCl，1mM EDTA（エチレンジアミン四酢酸），5mMグルコース，pH7.2）で懸濁して、更に700×g、10分間遠心して洗浄した。再度洗浄後、沈殿した血小板を等張HEPES（2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニル〕エタンスルホン酸）緩衝液（10mM HEPES，145mM NaCl，5mM KCl，5.5mMグルコース，pH7.4）で懸濁し、血小板濃度を $3 \times 10^8 \text{ cells/ml}$ に調製した。調製した血小板を試験管に1mlずつ分注し、4'-ヒドロキシジクロフェナク、インドメタシン又はジクロフェナク溶液5μl（最終濃度0.001~100μM）を添加して、30分間、37℃でプレインキュベートした。インキュベート後、200mM CaCl<sub>2</sub> 10μl（最終濃度2mM）、1mMアラキドン酸5μl（最終濃度5μM）を添加して更に5分間インキュベートした。インキュベート後、試験管を氷槽に移して反応を停止し、1500×g、4℃、10分間遠心し、上清をメンブランフィルター（孔径0.22μm，MILLIPORE）を用いて濾過後、濾液中のトロンボキサンB<sub>2</sub> 量を酵素免疫測定法によって測定した。血小板のトロンボキサンB<sub>2</sub> 産生に対する被験薬の効果は、上記の操作を3回繰り返して得たトロンボキサンB<sub>2</sub> 産生量の平均値と、被験薬の代わりにDMSOを用いて同様の処理を行った場合のトロンボキサンB<sub>2</sub> 産生量から産出した。結果を表4に示す。

表 4

トロンボキサンB <sub>2</sub> 抑制率 (%)						
	0.001	0.01	0.1	1	10	100( $\mu$ M)
4'-ヒドロキシジクロフェナク	-25	-25	0	7	15	77
インドメタシン	2	50	76	77	78	78
ジクロフェナク	46	70	68	77	93	99

表4の結果からインドメタシン及びジクロフェナクにトロンボキサンB<sub>2</sub> 産生抑制作用が認められる。一方4'-ヒドロキシジクロフェナクの抑制作用はインドメタシンと比較して明らかに弱い。血小板はシクロオキシゲナーゼ-1 活性によってトロンボキサンB<sub>2</sub> を産生することが知られており、4'-ヒドロキシジクロフェナクのシクロオキシゲナーゼ-1 阻害作用は、細胞レベルの試験においても弱いと考えられる。

#### 実施例 3

以下に示す成分を混和して、その混和物を打錠した。

表 5

4'-ヒドロキシジクロフェナク	100mg
乳糖	100mg
バレイショデンプン	39mg
微結晶セルロース	30mg
合成ケイ酸アルミニウム	30mg
ステアリン酸カルシウム	1mg
全量 (1錠分)	300 mg

上述したように、4'-ヒドロキシジクロフェナクは、シクロオキシゲナーゼ-2 を特異的に阻害するため、これを抗炎症剤に用いると、胃腸障害等の副作用が少ない抗炎症効果を示す。

#### 産業上の利用可能性

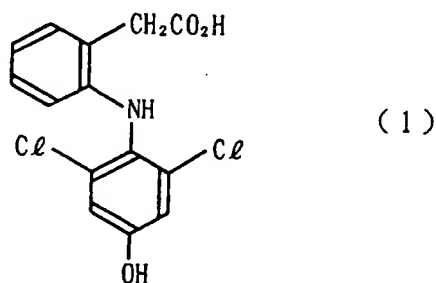
本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤は、胃粘膜等において産生す

るプロスタグランジンE<sub>2</sub>を合成するシクロオキシゲナーゼ-1活性を阻害せず、炎症部位において産生するプロスタグランジンE<sub>2</sub>を合成するシクロオキシゲナーゼ-2を特異的に阻害する。

また、4'-ヒドロキシジクロフェナク又はその塩を有効成分とする抗炎症剤を用いれば、胃腸障害という副作用を起こすことなく優れた抗炎症効果を示す。また、本剤は非ステロイド性抗炎症剤として既に臨床で使用されているジクロフェナクの主血中代謝物であり、毒性が低く、安全である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 次の一般式 (1)



- で表わされる 2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤。
2. 請求項 1 記載の一般式 (1) で表わされる 2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩を有効成分とする抗炎症剤。
3. 請求項 1 記載の一般式 (1) で表わされる 2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩及び薬学的に許容される担体を含むシクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤組成物。
4. 請求項 1 記載の一般式 (1) で表わされる 2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩及び薬学的に許容される担体を含む抗炎症剤組成物。
5. シクロオキシゲナーゼ-2 特異的阻害剤を製造するための請求項 1 記載の一般式 (1) で表わされる 2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩の使用。
6. 抗炎症剤を製造するための請求項 1 記載の一般式 (1) で表わされる 2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩の使用。
7. 請求項 1 記載の一般式 (1) で表わされる 2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とするシクロオキシゲナーゼ-2 に起因する疾患の治療方法。
8. 請求項 1 記載の一般式 (1) で表わされる 2-(2, 6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリノ)フェニル酢酸又はその塩の有効量を患者に投与することを

特徴とする炎症の治療方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02583

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/195

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Peter Moser et al. Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationships of Diclofenac Analogues. Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, No. 9, 1990 p. 2358-2368, particularly p. 2360, 2362-2365	1, 3, 5
A		2, 4, 6
A	WO, 94/14977, A1 (Merck Frost Canada Inc.), July 7, 1994 (07. 07. 94) & US, 5543297, A & JP, 8-504584, A	1 - 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
November 21, 1996 (21. 11. 96)

Date of mailing of the international search report  
December 3, 1996 (03. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02583

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7 - 8  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 7 and 8 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/02583

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A 61 K 31/195

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A 61 K 31/195

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Peter Moser et al. Synthesis and Quantitive Structure-Activity Relationships of Diclofenac Analogues. Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, No. 9, 1990 p. 2358-2368 特に p. 2360, 2362-2365  WO, 94/14977, A1 (メルク フロスト カナダ インコーポレーテッド) 7. 7月. 1994 (07. 07. 94) & US, 5543297, A & JP, 8-504584, A	1, 3, 5
A		2, 4, 6
A		1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 11. 96

国際調査報告の発送日

03.12.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4 C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7-8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 7-8 は、治療による人体又は動物の体の処置方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39(iv) の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。